

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06. 2. 2004.

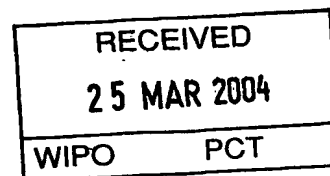
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   4 月   1 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 0 9 7 8 3 8  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 0 9 7 8 3 8 ]

出 願 人      大正製薬株式会社  
Applicant(s):

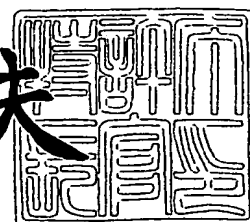


**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   3 月 1 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 00YA-P3455

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 柿沼 浩行

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 浅沼 肇

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

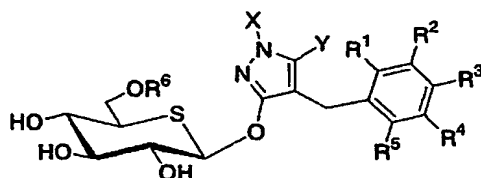
【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体及びそれを含有する糖尿病治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



(式中、Xは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ベンジル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、

YはC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基であり、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である。)で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 請求項 1 記載の 5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項 3】 SGLT 2 活性阻害剤である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 4】 糖尿病又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である請求項 3 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供

輸送体 2 (SGLT2) の活性を阻害する 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療薬に関するものである。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が望まれている。

#### 【0003】

天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された(非特許文献1、2)。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管のS1サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 (SGLT2) によることが明らかとなった(非特許文献3)。

#### 【0004】

この様な背景から、SGLT2阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている(特許文献1~10)。また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖効果作用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた(特許文献11~13)。

#### 【0005】

しかしながら、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した 5-チオグルコースとフェノールとの  $\beta$ -グルコシド結合形成に関する報告例は一切ない。し

たがって、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体のSGLT2阻害作用に関する報告もない。

【 0 0 0 6 】

【非特許文献 1】

J. Clin. Invest., 第80巻, 1037項, 1987年

【非特許文献 2】

J. Clin. Invest., 第87巻, 1510項, 1987年

【非特許文献 3】

J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年

【特許文献 1】

ヨーロッパ特許公開EP0850948号、

【特許文献 2】

国際特許公開W00168660号、

【特許文献 3】

国際特許公開W00116147号

【特許文献 4】

国際特許公開W00174834号、

【特許文献 5】

国際特許公開W00174835号、

【特許文献 6】

国際特許公開W00253573号、

【特許文献 7】

国際特許公開W00268439号、

【特許文献 8】

国際特許公開W00268440号

【特許文献 9】

国際特許公開W00236602号、

【特許文献 1 0】

国際特許公開W00288157号

## 【特許文献 1 1】

米国特許US20010041674号

## 【特許文献 1 2】

国際特許公開W00127128号

## 【特許文献 1 3】

国際特許公開W00283066号

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す、糖尿病治療薬を提供することを目的としている。

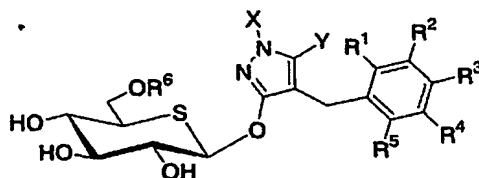
## 【0008】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な芳香族化合物をアグリコンに有する、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体がSGLT2阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式

## 【0009】

## 【化2】



## 【0010】

(式中、Xは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ベンジル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、

YはC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アル

キル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基であり、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である。) で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

#### 【0011】

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするSGLT2活性阻害剤を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬を提供するものである。

#### 【0012】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、「C<sub>x-y</sub>」とは、その後続く基がx～y個の炭素原子を有することを示す。

C<sub>1-6</sub>アルキル基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-ヘプチル基などが挙げられる。

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基は、その基上の水素原子がハロゲン原子によって置換されたアルキル基を示す。例えば、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基、1,1,1-トリフルオロプロピル基、1,1,1-トリフルオロブチル基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基などが好ましい。

#### 【0013】



C<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基が好ましい。C<sub>1-4</sub>アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

#### 【0014】

ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、その基上の水素原子がハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を示す。例えば、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基、1,1,1-トリフルオロプロポキシ基、1,1,1-トリフルオロブトキシ基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基などが好ましい。

#### 【0015】

C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基は、炭素原子を3～6個有する環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。中でも、シクロプロピル基が好ましい。

C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基と1個のチオ基(—S—)が複合した形態を有しており、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基が好ましい。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。

C<sub>2-10</sub>アルカノイル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2～10のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基等が挙げられ、このうちアセチル基が好ましい。

#### 【0016】

C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基とは、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-5</sub>アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、このうちメトキシカルボニル基が好ましい。

#### 【0017】

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、

アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

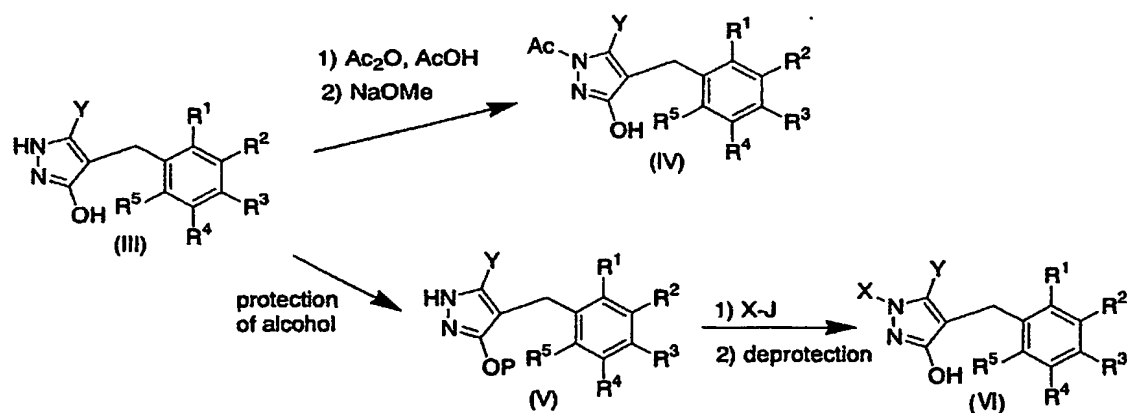
【0018】

【発明の実施の形態】

本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0019】

【化3】



【0020】

(式中のPはベンジル基又はtert-ブチルジメチルシリル基等の保護基を表し、Jはハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、その他の記号X、Y、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ は前記と同じ意味を持つ)。

## 【0021】

ピラゾール誘導体(III)はJ. Med. Chem., 第39巻, 3920項, 1996年又は国際特許W00116147号、W00174834号、W00174835号、W002053573号、W002068439号、W002068440号、W00236602号、W002088157号明細書を参考に合成することができる。

## 【0022】

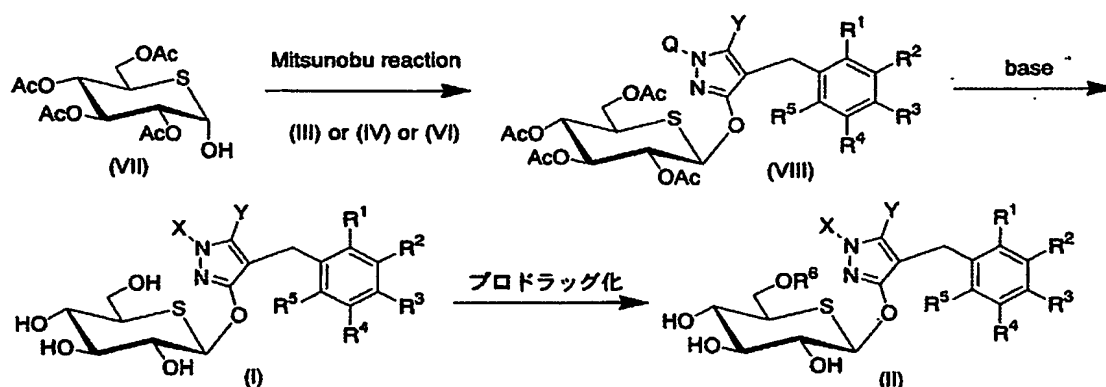
次に、ピラゾール(III)をN-、O-ジアセチル化(無水酢酸-酢酸、ピリジン-無水酢酸)した後に、適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等)中でナトリウムメトキシド又は炭酸カリウム等を作用させ、O-アセチル基を選択的に脱保護し化合物(IV)を製造することができる。

## 【0023】

又は、ピラゾール(III)の水酸基をベンジル基、又はtert-ブチルジメチルシリル基等で保護して(V)とする。次に、アルキルハライド、アルキルメシレート又はアルキルトシレートを用いてN-アルキル化を行い、つづいて保護基を脱保護し中間体(VI)を製造することができる。

## 【0024】

## 【化4】



## 【0025】

5-チオグルコース(VII)はD-グルコフラノー3,6-ラクトンから誘導した1,2,3,4,6-ペンターO-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(Tetra

edron Lett., 第22巻, 5061項, 1981年、又はJ. Org. Chem., 第31巻, 1514項, 1966年)を、適当な溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等)中でヒドラジンアセテート又はベンジルアミンを作用させ、選択的に1位アセチル基を脱保護することで合成することができる(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763項, 1990年、Tetrahedron: Asymmetry 第5巻, 2367項, 1994年)。反応温度は室温から80℃で、反応時間は20分から24時間である。

#### 【0026】

次に、光延反応(Org. Reactions, 第42巻, 第335項)を利用し、5-チオグルコース(VII)と上記で製造したピラゾール誘導体を縮合し、ピラズリル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコシド(VIII)を製造することができる。本反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンであり、より好ましくはトルエンである。ホスフィン類としてトリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-t-ブチルホスフィン、トリトリルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等を用いることができる。中でもトリフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンが好ましく、トリフェニルホスフィンがより好ましい。アゾ試薬としてジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)や1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが好ましい。反応温度は-20℃から室温が好ましい。

#### 【0027】

次に、化合物(VIII)を適当な溶媒(メタノール、エタノール、含水メタノール等)中にて、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いアセチル基を除去して、本発明化合物(I)を製造することができる。

## 【0028】

次に、本発明化合物(I)を適当な溶媒(コリジン、ピリジン等)中にて、酸無水物、クロロギ酸エステルなどの試薬を用い、水酸基及びピラゾールのプロドラッグ化を行い、本発明化合物(II)を製造することができる。

## 【0029】

## 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

## 実施例 1

4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物1)の製造工程1

4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール(1.0g, 4.6mmol)、ベンジルアルコール(600mg, 5.1mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.46g, 5.1mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液, 5.1mmol)を氷冷下滴下した。室温にて終夜攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25~70:30)にて精製し、無色粉末状の3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール(550mg, 39%)を得た。

## 【0030】

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21(t, J=7.6Hz, 3H), 2.11(s, 3H), 2.60(q, J=7.6Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 5.24(s, 2H), 7.03-7.15(m, 4H)

ESI m/z=307(M+H)

mp 80.0~83.0℃

## 【0031】

## 工程 2

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール(200mg, 0.65mmol)及び炭酸セシウム(1.06g, 3.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)懸濁液に室温でイソプロピルアイオダイド(350mg, 2.06mmol)

を滴下した。室温にて13時間攪拌した後に、さらに炭酸セシウム(1.06g, 3.25 mmol)及びイソプロピルアイオダイド(350mg, 2.06mmol)を加えた。室温でさらに3時間攪拌した後に、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、淡茶色油状の3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(179mg, 79%)を得た。

#### 【0032】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.39(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 6H), 2.17(s, 3H), 2.59(q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.62(s, 2H), 4.20-4.32(m, 1H), 5.23(s, 2H), 7.00-7.12(m, 4H), 7.22-7.42(m, 5H)

ESI  $m/z=371(\text{M}+\text{Na})$

#### 【0033】

##### 工程3

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(160mg, 0.46mmol)のメタノール(3mL)溶液に室温で20%水酸化パラジウム/炭素(58mg)を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過した後に溶媒を減圧下留去して、無色粉末状の4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(109mg, 92%)を得た。

#### 【0034】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H), 2.07 (s, 3H), 2.60 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (s, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 7.07(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

ESI  $m/z=257(\text{M}-\text{H})$

mp 164.0~169.0°C

#### 【0035】

##### 工程4

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(200mg,

0.55mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(425mg, 1.64mmol)及びトリフェニルホスフィン(288mg, 1.10mmol)のトルエン(5mL)懸濁液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.10mmol)を氷冷下滴下した。室温にて13時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物(58mg)を得た。4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物(50mg)のメタノール(2mL)溶液に室温でナトリウムメトキシド(18mg, 0.3mmol)を加えた。室温で14時間攪拌した後に溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1~25:1~20:1)にて精製し、無色粉末状の4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(11mg, 5%)を得た。

#### 【0036】

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1.18(t, J=7.6Hz, 3H), 1.37(d, J=6.7Hz, 6H), 2.08(s, 3H), 2.57(q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80(m, 1H), 3.18-3.26(m, 1H), 3.50-3.58(m, 1H), 3.65(d, J=3.6Hz, 2H), 3.70-3.78(m, 2H), 3.84-3.92(m, 1H), 4.35-4.45(m, 1H), 5.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.00-7.10(m, 4H)

ESI m/z=435(M-H)

mp 54.0~58.5℃

#### 【0037】

##### 実施例2

4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル  
5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物2)の製造

##### 工程1

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(937mg,

2.6mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール(2.78g, 12.9mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.35g, 5.1mmol)のテトラヒドロフラン(14mL)溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、5.1mmol)を室温で滴下した。室温にて4時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~35:65)にて精製し、淡黄色アモルファス状の4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(292mg, 20%)を得た。

#### 【0038】

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19(t, J=7.6Hz, 3H), 1.85(s, 3H), 2.00(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.58(q, J=7.6Hz, 2H), 3.28-3.37(m, 1H), 4.08-4.16(m, 1H), 4.34(dd, J=5.0 and 12.0Hz, 1H), 3.50-3.64(m, 2H), 5.13(dd, J=8.9 and 9.3Hz, 1H), 5.38(dd, J=9.3 and 10.1Hz, 1H), 5.55(dd, J=8.6 and 8.9Hz, 1H), 5.81(d, J=8.6Hz, 1H), 7.00-7.10(m, 4H)

ESI m/z=561(M-H)

#### 【0039】

##### 工程2

4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(140mg, 0.25mmol)のメタノール(2mL)溶液に室温でナトリウムメトキシド(27mg, 0.5mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後に、反応液にDowex-50Wx8イオン交換樹脂を加え中和し、混合物をろ過した。得られたろ液を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1~8:2)にて精製し、無色粉末状の4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(80mg, 82%)を得た。

#### 【0040】

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1.18(t, J=7.8Hz, 3H), 2.05(s, 3H), 2.57(q, J=7.8Hz, 2H), 2.75-2.85(m, 1H), 3.20-3.28(m, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 3.



65(d, J=8.0Hz, 2H), 3.70-3.80(m, 2H), 3.89(dd, J=4.0 and 11.5Hz, 1H), 5.39(d, J=8.9Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 4H)

ESI m/z=393(M-H)

mp 158.0~160.0℃

### 【0041】

#### 実施例 3

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド (化合物 4) の製造

#### 工程 1

4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール(W00236602にしたがって合成; 4.11g, 0.0174mol)、無水酢酸(41mL)及び酢酸(41mL)の混合物を135℃で8時間、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮した後にトルエンを加え再度濃縮した。得られた残渣にメタノール(400mL)と 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.37mL)を加え20時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1)にて精製し、無色粉末状の1-アセチル-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール (960mg, 20%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.85(s, 3H), 6.80-6.99(m, 3H)

### 【0042】

#### 工程 2

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(629 mg, 1.73mmol)、1-アセチル-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール(960mg, 3.45mmol)、トリフェニルホスフィン(601mg, 3.45mmol)及びテトラヒドロフラン(7.9mL)の混合物に、0℃下で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、2.04mL)をゆっくり滴下した。室温で2時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得

られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、無色アモルファス状の1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(647mg, 60%)を得た。

**【0043】**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.05(s, 3H) 2.06(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.59(s, 3H), 3.35(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.85(s, 3H), 4.14(dd,  $J=4.2$  and 11.9Hz, 1H), 4.27(dd,  $J=5.4$  and 11.9Hz, 1H), 5.18(d,  $J=9.4$  and 7.9Hz, 1H), 5.39(t,  $J=9.4$ Hz, 1H), 5.50(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 5.96(d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 6.80-6.89(m, 3H)

ESI  $m/z$  = 647 ( $M+\text{Na}$ )

mp 118.0~122.0°C

**【0044】**

## 工程3

1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(556mg, 0.890mmol)とメタノール(6 mL)の混合物に25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.096mL)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、無色粉末状の4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(261mg, 70%)を得た。

**【0045】**

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 2.06(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.25(t,  $J=8.8$ Hz, 1H), 3.56(t,  $J=8.8$ Hz, 1H), 3.61(m, 2H), 3.68-3.79(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.89(dd,  $J=3.9$  and 11.5Hz, 1H), 5.41(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.87-6.97(m, 3H)

ESI  $m/z$  = 437 ( $M+\text{Na}$ )

mp 145.0~147.0℃

【0046】

#### 実施例 4

1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造  
テトラヒドロフラン(5.0mL)中の4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(150mg, 0.376mmol)懸濁液に、無水酢酸(0.05mL)と酢酸(0.05mL)を加え72時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(89mg, 54%)を得た。

ESI m/z = 463 (M+Na)

mp 184.0~194.0℃(decomp.)

【0047】

#### 実施例 5

1'-エトキシカルボニル-4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 6-O-エトキシカルボニル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(59mg, 0.149mmol)とコリジン(1.0mL)の混合物にクロロ炭酸エチル(49mg, 0.449mmol)を加え室温で16時間攪拌した。反応液を10%クエン酸で中和した後に酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(32mg, 40%)を得た。

【0048】

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1.26(t, J=7.3Hz, 3H), 1.41(t, J=6.7Hz, 3H), 2.40(s, 3H), 3.11(ddd, J=3.7, 6.7 and 9.8Hz, 1H), 3.32(dd, J=8.6 and 9.2Hz, 1H), 3.56(dd, J=9.2 and 9.8Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.75(t, J=8.6Hz,

1H), 4.15(q, J=6.7Hz, 2H), 4.32(dd, J=6.7 and 11.6Hz, 1H), 4.40-4.48(m, 3H), 5.78(d, J=8.6Hz, 1H), 6.79(m, 2H), 7.09(m, 2H)

ESI m/z = 563(M+Na)

相当する出発原料と反応物を用い、上記実施例と同様な操作を行なうことにより、下記表に示す本発明化合物を得た。上記実施例で得た本発明化合物を合わせ表に示した。

#### 【0049】

##### 試験例

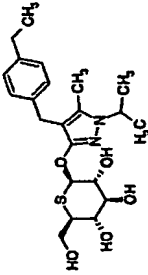
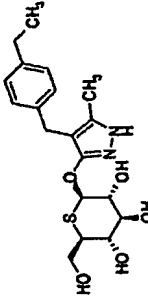
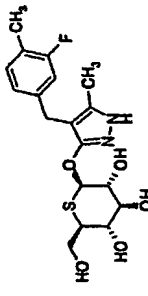
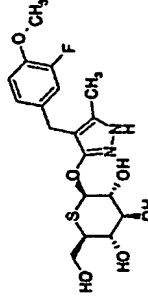
文献 (Aanal Biochem 1984, 201:301-305) 記載の方法に準じて調製したラット腎刷子縁膜小胞の懸濁液 (蛋白濃度4mg/mL) 50 $\mu$ Lを37℃、2分プレインキュベーションした後、これに、DMSOに溶解した披験化合物 (DMSO終濃度1%) 及び10mM Mannitol、100mM NaSCN又はKSCN、10mM HEPES/Tris pH 7.4、D-glucose(終濃度0.1mM)、D-[6-<sup>3</sup>H]glucose(Amersham) 1 $\mu$ Ciを混合した反応液150 $\mu$ Lを加えた。37℃で5秒間反応を行った後、反応混合物に氷冷した1mLの反応停止液(150mM NaCl、10mM HEPES/Tris pH7.4、0.3mMフロリジン)を加えて反応を停止させた後、直ちにpore size0.45 $\mu$ mのメンブレンフィルター(HAWP02500、Millipore)を用いて、急速濾過を行いBBMVを分離した。3回フィルターを氷冷した反応停止液4.5mLで洗浄後、十分に乾燥してから液体シンチレーションカウンター(Beckman)を用いて放射活性の測定を行いBBMVに取り込まれたグルコース量を定量した。

化合物無添加時のグルコース取り込み量を100%とし、化合物を添加した時のグルコース取り込み量が50%阻害される化合物濃度 (IC<sub>50</sub>値) を算出した。

その結果を表に示した。

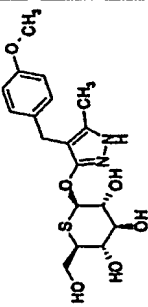
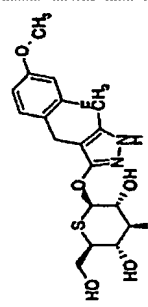
#### 【0050】

【表1】

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR, MS, mp	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物1		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J=3.6Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H). ESI m/z=435 (M-H), mp 54.0~58.5°C.	0.49
化合物2		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J=7.8Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.57 (q, J=7.8Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.65 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.89 (dd, J=4.0, 11.5Hz, 1H), 5.39 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 4H). ESI m/z=393 (M-H), mp 158.0~160.0°C.	0.31
化合物3		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.56 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.74 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.76 (dd, J=5.9 and 11.5Hz, 1H), 3.89 (dd, J=3.7 and 11.5Hz, 1H), 5.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.07 (t, J=7.93Hz, 1H). ESI m/z=421 (M+Na), mp 159.0~162.0°C.	0.18
化合物4		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.56 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, J=3.9 and 11.5Hz, 1H), 5.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.87-6.97 (m, 3H). ESI m/z=437 (M+Na), mp 145.0~147.0°C.	0.26

【0051】

【表 2】

化合物5		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.05 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.24 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 3.55 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (dd, J=3.7 and 11.5 Hz, 1 H), 5.39 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.79 (m, J <sub>AB</sub> =8.8 Hz, 2H), 7.09 (m, J <sub>AB</sub> =8.8 Hz, 2H). ESI m/z=419 (M+Na), mp 145.0~147.0°C.	0.56
化合物6		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.07 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 3.24 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 3.56 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.71-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.88 (dd, J=3.8 and 11.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.58-6.64 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.4 and 9.2 Hz, 1H). ESI m/z=437 (M+Na), mp 129.0~132.0°C.	0.52

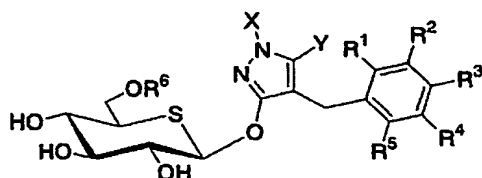
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す糖尿病治療薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 式

【化5】



(式中、Xは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ベンジル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、

YはC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基等であり、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である。) で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、又はその製薬学的に許容される塩を含むことを特徴とするSGLT2活性阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 9 7 8 3 8
受付番号	5 0 3 0 0 5 4 1 1 5 5
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0 0 9 7
作成日	平成 1 5 年 4 月 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 4月 1日

次頁無



特願 2003-097838

出願人履歴情報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏名

大正製薬株式会社